

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

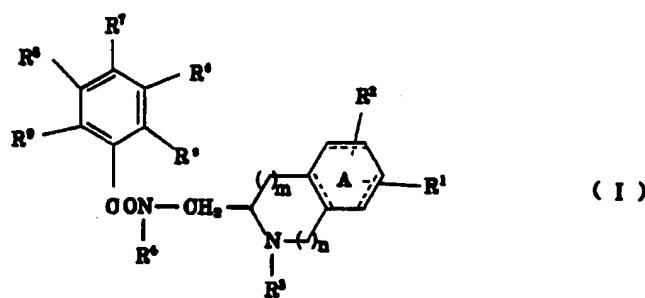


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 209/14, 215/12, 217/04 C07D 223/16, 403/12, 401/12 C07D 405/12, 409/12 A61K 31/40, 31/47, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/10089  (43) 国際公開日 1993年5月27日 (27.05.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01456 (22) 国際出願日 1992年11月9日 (09. 11. 92)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.
(30) 優先権データ 特願平3/325301 1991年11月12日 (12. 11. 91) JP 特願平4/257158 1992年9月1日 (01. 09. 92) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)	添付公開書類	国際調査報告書 補正書
(72) 発明者: よび (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村上 修 (MURAKAMI, Shu) [JP/JP] 友賀英雄 (TOMOZANE, Hideo) [JP/JP] 都甲圭史 (TOGO, Yoshifumi) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉宮町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP) 森本保人 (MORIMOTO, Yasuto) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 高宮城勝 (TAKAMIYAGI, Masaru) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP)		

## (54) Title : NOVEL AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

## (54) 発明の名称 新規アミド化合物およびその医薬用途

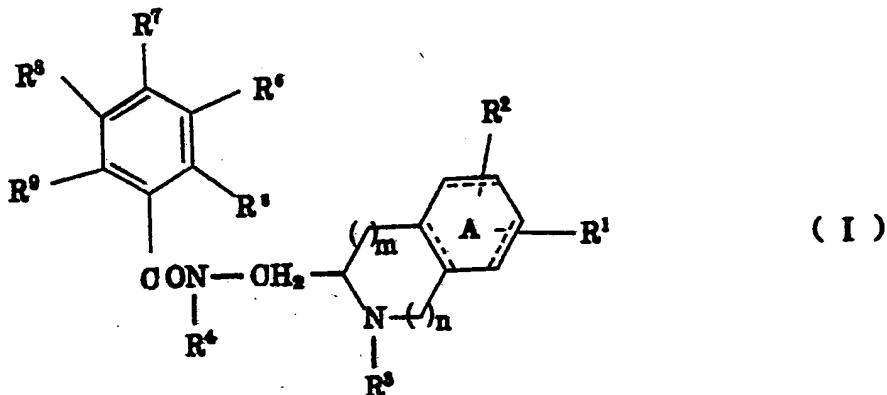


## (57) Abstract

An amide compound represented by general formula (I), a pharmacologically acceptable salt thereof, an optical isomer thereof, and a use thereof as a medicine containing the same as an active ingredient. In formula (I) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> represent each hydrogen, lower alkyl, etc.; R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> represent each hydrogen, alkyl, etc.; m represents 1, etc.; n represents 1, etc.; and ring A represents a benzene ring, etc. The compound has not only a D<sub>2</sub> receptor blocking action but also affinity for serotonin 1A(5-HT<sub>1A</sub>) receptor and/or serotonin 2(5-HT<sub>2</sub>) receptor, so that it is remarkably efficacious in ameliorating not only the positive symptom of a schizophrenic but also the negative symptom thereof, and is also useful as a remedy for schizophrenia with extremely reduced sideeffects and a remedy for psychosomatic disease, anxiety neurosis and various diseases accompanying the same.

(57) 要約

## 一般式( I )



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>はそれぞれ、水素、低級アルキルで示される基など、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>はそれぞれ、水素、アルキルで示される基など、mは1など、nは1など、また環Aはベンゼン環などを示す。]

により表される。D<sub>2</sub>受容体遮断作用のみならず、セロトニン1A (5-HT<sub>1A</sub>)受容体および(または)セロトニン2(5-HT<sub>2</sub>)受容体にも親和性を示すことから、精神分裂病患者の陽性症状の改善だけでなく、陰性症状の改善にも極めて有効であり、また、副作用も極めて弱い抗精神分裂病治療薬または心身症、不安症、それらに伴う諸疾患の治療薬として有用なアミド化合物、その薬理的に許容される塩またはその光学異性体およびそれらを有効成分として含有することを特徴とする医薬用途。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンドレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバードス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリー	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スードン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴー	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ベトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

## 明細書

## 新規アミド化合物およびその医薬用途

## 「従来技術」

本発明は、精神身体疾患および精神障害を治療するのに有効な新規アミド化合物、その薬理学的に許容される塩、その光学異性体およびその医薬用途に関する。

## 「背景技術」

精神分裂病治療については、“ドーパミン仮説”が提唱されるに伴い [カーラソンおよびリンドクイスト、アクタ・ファーマアコロジカ・エト・トキシコロジカ (Carlsson, A. and Lindquist, M., Acta Pharmacol. Toxicol.) 第20巻、第140-144 頁、1963年] 、D<sub>2</sub>-受容体遮断作用を有する抗精神分裂病薬（代表例としてクロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリドなどが挙げられる）が治療の中心的役割を担ってきた。しかしながら、これらの抗精神病薬は精神分裂病に対して疾患特異性のある薬物ではなく、急性期に特徴的な幻覚・妄想等を中心とした陽性症状に対しては有効性を示すが、慢性期に特徴的な感情鈍麻、社会的引き籠もり等の陰性症状にはほとんど効果を示さないことが指摘されている [ズビン、ステインハウエルムおよびデイ等、コンプリヘンシブ・サイカイアトリー (Zubin, J.H., Steinhauer S.R., Day, R. et al., Comprehensive Psychiatry) 第26巻、第217-240 頁、1985年]。また、抗精神病薬による精神分裂病治療の開始当初及び長期間の服用時にみられる錐体外路症状（急性ジストニア、アカシアジア、パーキンソン様症候群及び遅発性ジスキネジア等）や内分泌異常（血清プロラクチンレベルの上昇）は、治療上忌避しがたい副作用として大きな問題となっている。このような観点から、陽性症状に加えて陰性症状改善作用が期待され、錐体外路症状の発生頻度が低く、内分泌系副作用が弱い安全性の高い抗精神病薬の開発が望まれていた。

一方、心身症等の不安症の治療においては、抗不安薬としてベンゾジアゼピン系薬剤が広く用いられている。これら薬剤はすぐれた抗不安作用を示すが、一方では筋弛緩作用、鎮静作用、依存性などの副作用を併せもつことから、日常活動時において心身症等の不安症の治療に対する使用には慎重を要するなどの問題が

ある。近年、不安に選択的に作用する抗不安薬の開発を意図し、非ベンゾジアゼピン構造の薬剤の開発が進められている。その代表化合物がブスピロンであり、従来のベンゾジアゼピン系薬剤とは異なり、ベンゾジアゼピン受容体とは結合せず、セロトニン1A( $5-HT_{1A}$ )受容体への高い親和性を持ち、 $5-HT_{1A}$ 受容体を介して抗不安作用を発揮することが知られている。これらの薬剤は安全性が高く、習慣性がなく、また乱用の可能性がないなどのすぐれた特徴を有し、新しい抗不安薬として期待が持たれている。しかしながら、これら薬剤には作用発現に時間とを要することなどの解決すべき問題が残されている。

また、グリツ(Glitz, D.A.)らは、 $5-HT_{1A}$ 受容体作動薬のブスピロン等が上記陰性症状の改善に関連があると考えられる抗うつ作用や抗不安作用を示すことをドラッグス(Drugs)、第41巻、第11-18頁、1991年に報告している。また、ヒックス(Hicks, P.B.)は、ハロペリドールと $5-HT_{1A}$ 受容体作動薬の8-ヒドロキシ-2-(ジ-N-プロピルアミノ)テトラリン(8-OH-DPAT)、ブスピロンまたはイプサビロンとを併用すると錐体外路症状の実験モデルとされているカタレプシーが抑制されることをライフ・サイエンス(Life Science)、第47巻、第1609-1615頁、1990年に報告している。同様に、ワーデンバーグ(Wadenberg, M.L.)らは、ラクロプリドのカタレプシー惹起作用が8-OH-DPATの併用により抑制されることをジャーナル・オブ・ニューラル・トランスマッショング・ジェネラル・セクション(Journal of Neural Transmission-General Section)、第83巻、第43-53頁、1991年に報告している。

さらに、ベルサーニ(Bersani G.)らは、 $5-HT_2$ 受容体遮断薬のリタンセリンを従来の抗精神病薬療法に併用すると、陰性症状や不安といった感情障害を改善し、錐体外路症状を減弱させたことをカレント・セラピューティクス・リサーチ(Curr. Ther. Res.)第10巻、第492-499頁、1986年に報告している。

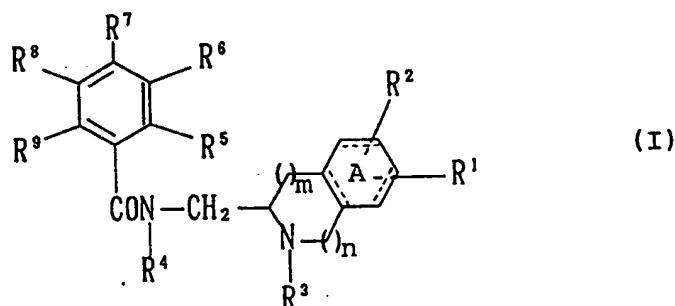
そこで、前述した課題を解決するために、 $D_2$ 受容体遮断作用のみならず、 $5-HT_{1A}$ 受容体および(または) $5-HT_2$ 受容体にも親和性を有し、精神分裂病患者の陽性症状の改善だけでなく、陰性症状の改善にも極めて有効であり、ま

た、錐体外路症状等の副作用も極めて弱い抗精神分裂病治療薬の創製が望まれて  
いる。

### 「発明の開示」

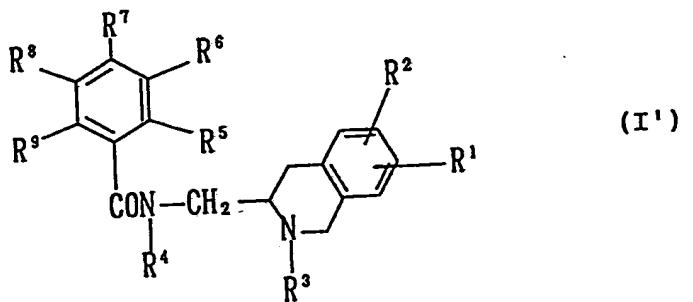
本発明者らは上記目的を達成するために、D<sub>2</sub>受容体遮断作用のみならず、5-HT<sub>1A</sub>受容体および（または）5-HT<sub>2</sub>受容体にも親和性を有する新規アミド化合物類の探索を行った結果、下記の新規なアミド化合物に上記作用を有する化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、（1）一般式（I）



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、アラルキル、保護基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、カルボキシリル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルを；R<sup>3</sup>は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、アミノ保護基を；R<sup>4</sup>は水素、低級アルキル、アラルキルを；R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が相互に結合して酸素原子、硫黄原子およびN-R<sup>10</sup>（R<sup>10</sup>は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアラルキルを示す。）から選ばれる複素原子を含んでいてもよい5～7員環を形成する基を示し、当該環は低級アルキル、置換基を有していてもよいフェニルもしくは置換基を有していてもよいアラルキルにより置換されていてもよい；R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は同一または異なって、水素、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、保護基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよい低級アルコキ〕

シ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシル、アシルアミノ、シアノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、-S(O)；R<sup>11</sup>(R<sup>11</sup>は低級アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラルキルを示し、1は0、1または2である。)により表される基、または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>(R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>は同一または異なって水素、低級アルキルを示す。)により表される基を；mは0、1または2を、nは0または1を；また、環Aは水素り表される基を；添加されていてもよいベンゼン環を示す。)により表されるアミド化合物、その薬理学的に許容される塩およびその光学異性体に関し、(2)一般式(I')



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるアミド化合物、その薬理学的に許容される塩およびその光学異性体に関し、(3)前記(1)および(2)記載のアミド化合物、その薬理学的に許容される塩またはその光学異性体を有効成分として含有することを特徴とする医薬用途に関する。

本発明で特に好ましい化合物としては

- ◎ (3S)-5-クロロ-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド
- ◎ (3S)-5-メチルチオ-N-((2-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-エチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-5-エチルチオ-N-((2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-エチル-2-メトキシベンズアミド
- ◎ (3S)-5-クロロ-2-メトキシ-N-((2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド
- ◎ (3S)-5-エチル-2-メトキシ-N-((2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-エチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ N-((2-ブチル-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

などがあげられ、また、他の特に好ましい化合物としては

- ◎ (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド
  - ◎ (3R)-2-メトキシ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-スルファモイルベンズアミド
  - ◎ (3S)-N-((2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド
  - ◎ (3R)-2-メトキシ-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド
  - ◎ (3R)-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
  - ◎ (3S)-5-ベンジルチオ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- などがあげられる。

すなわち、本発明で好ましい化合物としては上記2群からなる以下の化合物があげられる。

- ◎ (3S)-5-クロロ-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド
- ◎ (3S)-5-メチルチオ-N-((2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ

- ン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-3-イル) メチル) -5-エチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7  
-カルボキサミド
- ◎ (3S)-5-エチルチオ-N-((2-プロピル-1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-3-イル) メチル) -5-クロロ-2-メトキシベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-3-イル) -5-エチル-2-メトキシベンズアミド
- ◎ (3S)-5-クロロ-2-メトキシ-N-((2-プロピル-1, 2, 3  
, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- ◎ (3S)-5-エチル-2-メトキシ-N-((2-プロピル-1, 2, 3  
, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-3-イル) メチル) -5-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カ  
ルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-3-イル) メチル) -5-エチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カ  
ルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-ブチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベ  
ンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ N-((2-ブチル-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
リン-3-イル) メチル) -5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド

- ◎ (3R)-2-メトキシ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-スルファモイルベンズアミド
- ◎ (3S)-N-((2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド
- ◎ (3R)-2-メトキシ-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド
- ◎ (3R)-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド
- ◎ (3S)-5-ベンジルチオ-N-((2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

本発明における上記各記号の定義中、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

低級アルキルとは炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどを示す。

アルキルとは上記低級アルキルに加えて炭素数7～15個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどを示す。

シクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が炭素数3～7個のシクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)であり、アルキル部が炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど)を有するシクロアルキルアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロペンチルエチ

ル、シクロヘキシリエチル、シクロヘキシリプロピル、シクロヘキシリブチルなどと示す。

低級アルコキシとは炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシリオキシなどを示す。

アラルキルとはアルキル部が炭素数1～6個のアルキルを有するアラルキルであってベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシリル、ナフチルメチル、2-ナフチルエチル、3-ナフチルプロピル、4-ナフチルブチルなどを示す。

低級アルキルアミノとはアルキル部が炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルを有する低級アルキルアミノであって、モノまたはジ低級アルキルアミノのいずれでもよく、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシリルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノなどを示す。

アシルとはホルミル、低級アルカノイル、アロイルまたはヘテロアロイルなどを示し、たとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ベンゾイル、ナフトイル、フロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどを示す。

アシルアミノとはアシル部がホルミル、低級アルカノイル、アロイルまたはヘテロアロイルなどを意味し、低級アルカノイルとは炭素数2～5個のアルカノイルであって、さらにフェニルによって置換されていてもよく、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、フロイルアミノ、テノイルアミノ、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノなどを示し、さらにこれらのフェニル、アロイル、ヘテロアロイルの芳香環上にハロゲン、低級アルキル（前記と同義）、低級アルコキシ（前記と同義）、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノおよびアラルキル（前記と同義）から選ばれる置換基を少なくとも1個有していてもよい。

低級アルキルカルバモイルとはアルキル部が炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルを有する低級アルキルカルバモイルであって、モノまたはジ低級アルキルアミノのいずれでもよく、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、第3級ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、イソペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなどを示す。

低級アルケニルオキシとはアルケニル部が炭素数2～6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニルを有するものであって、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなどを示す。

$R^5$  と  $R^6$  が相互に結合して酸素原子、硫黄原子およびN-R<sup>10</sup>を含んでいてもよい5～7員環を形成する基とはベンゼン環と共に2, 3-ジヒドロベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-4H-1-ベンゾピラン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキサン、2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン、2, 3-ジヒドロ-4H-3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-オキソ-1, 5-ベンゾオキサゼピン、2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアジン、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-オキソ-1, 5-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-オキソ-1, 5-ベンゾチアゼピン等の縮合環を形成する基が上げられる。また、これらの5～7員環を形成する基は、低級アルキル（前記と同義）、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラルキル（前記と同義）により置換されていてもよい。

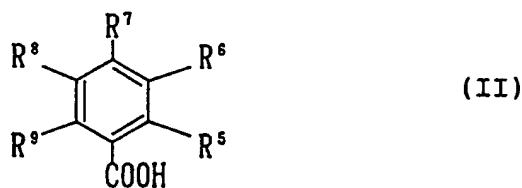
また、上記定義中の置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルまたはアラルキルにおける置換基とは、1～3個のハロゲン、低級アルキル（前記と同義）、低級アルコキシ（前記と同義）、アラルキル（前記と同義）、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチルなどがあげられる。

水酸基の保護基としては、たとえば、メトキシメチル、メチルチオメチル、エ

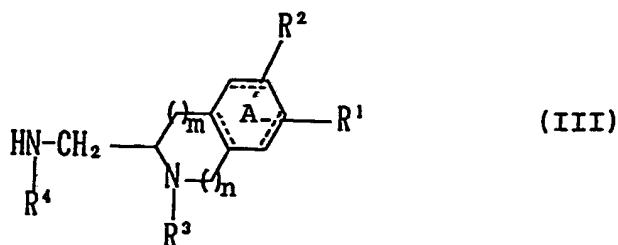
トキシエチル、第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシメチル、ピラニルおよびアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェニルアセチルなどのアシル基などがあげられる。

アミノ保護基としては、たとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリルなどの炭素数1～5個のアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどの炭素数2～5個のアルコキシカルボニル；シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルなどの炭素数4～8個のシクロアルキルカルボニル；ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル（ここでアロイルとはハロゲン、低級アルキル（前記と同義）、低級アルコキシ（前記と同義）、アラルキル（前記と同義）、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノなどの置換基を有していてもよいものである）；ベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル、フェニルプロポキシカルボニル、フェニルブトキシカルボニルなどのフェニルアルコキシカルボニル（ここでフェニルアルコキシカルボニルとはフェニル環上にハロゲン、低級アルキル（前記と同義）、低級アルコキシ（前記と同義）、アラルキル（前記と同義）、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノなどの置換基を有していてもよいものである）；トリフェニルメチル等が例示される

一般式(I)の本発明化合物は、一般式(II)



（式中、各記号は前記と同義である。）により表されるカルボン酸（以下、一般式(II)の化合物という）またはその反応性誘導体と一般式(III)



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるアミン化合物(以下、一般式(III)の化合物という)とを反応させることにより製造される。

本方法は本質的には、アミド化に属するものであるから、以下のようなそれ自体公知のアミド化法、ペプチド合成法等が準用できる。

(1) 一般式(II)の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応はジシクロヘキシリカルボジイミド、四塩化チタン、ハロゲン化リン(三塩化リン、オキシ塩化リン等)、ジエチルクロルホスファイト、O-フェニレンクロルホスファイト、エチルジクロルホスファイト等の縮合剤の存在下に不活性溶媒中、冷却下、室温下あるいは加温下に行われる。なお、一般式(III)の化合物にあらかじめハロゲン化リンを不活性溶媒中で作用させた後、一般式(II)の化合物と縮合させることもできる。例えば、ハロゲン化リンが三塩化リンである場合には、一般式(III)の化合物にあらかじめ約1/2モルの三塩化リンを不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に冷却下または室温下で作用させた後、不活性溶媒中で一般式(II)の化合物と室温下または加温下、好ましくは加熱還流下に反応させる。

(2) 一般式(II)の化合物の反応性誘導体として、酸ハライド(酸クロリド、酸プロミド等)を用いる場合、反応は不活性な溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に冷却下または室温下で行われるか、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に、水中で冷却下あるいは室温下で行われる。

(3) 一般式(II)の化合物の反応性誘導体として酸アジドを用いる場合、反応は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの存在下、水中で冷却下あ

るいは室温下で行われる。

(4) 一般式(II)の化合物の反応性誘導体として、エステル（メチルエステル、エチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クロロフェニルエステル等）を用いる場合、反応は不活性溶媒（一般式(III)の化合物を過剰に用いて溶媒を兼ねさせることもできる。）中、室温下あるいは加温下、好ましくは加熱還流下に反応させる。

(5) 一般式(II)の化合物の反応性誘導体として対称型酸無水物または混合酸無水物（アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物、アルキル亜リン酸混合酸無水物、硫酸混合酸無水物等）を用いる場合、反応は不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に、冷却下、室温下または加温下で行われる。

(6) 一般式(II)の化合物の反応性誘導体として、活性アミド（酸イミダゾリド、酸ピロリジド、2, 4-ジメチルピラゾリド等）を用いる場合、反応は不活性溶媒中で、室温下または加温下で行われる。

前記の各縮合反応で使用される不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホリックアミド、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド等あるいはこれらの混合溶媒であるが、反応に用いる化合物の種類により適当に選択される。

また、R<sup>3</sup>が水素原子である一般式(I)の化合物は一般式(I)中、R<sup>3</sup>がベンジルオキシカルボニル基、第3級ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基等のアミノ保護基である化合物を常法に従い脱離することにより得ることができる。

さらに、R<sup>3</sup>が水素原子以外を示す一般式(I)の化合物は、R<sup>3</sup>が水素原子である一般式(I)の化合物と一般式

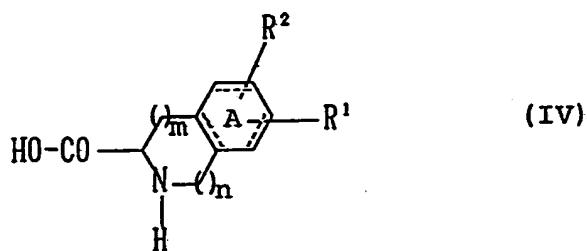


（式中、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等の脱離可能な基を示し、R<sup>3'</sup>はR<sup>3</sup>のうち水素原子以外の基を示す。）に

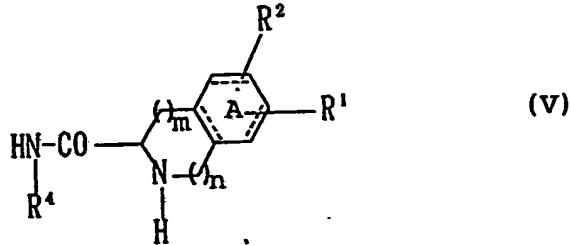
より表される化合物とを反応させることにより製造できる。反応は不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基、あるいは、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に、冷却下、室温下または加温下で行われる。不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホリックアミド、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド等あるいはこれらの混合溶媒があげられる。

本発明化合物の合成原料である一般式(III)の化合物は以下の方法により容易に製造できる。

すなわち、ケミッシェ・ベリッヒテ (Chemische Berichte) 第44巻、第2034頁、1911年、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第35巻、第1345頁、1992年および同第31巻、第824頁、1988年により得られる一般式(IV)



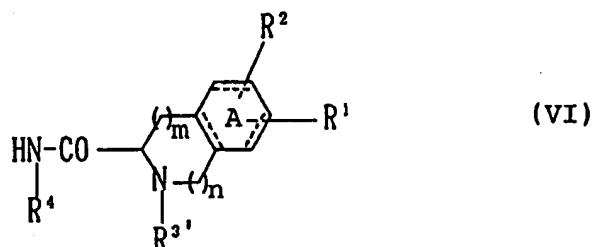
(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるカルボン酸化合物を前述のジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第31巻、第824頁、1988年に記載のアミド化法によってアミド化し、得られた一般式(V)



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物と一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物とを反応させることにより一般式(VI)



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物に変換し、さらにこの化合物を、一般にアミド基の還元に用いる適当な還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ボラン、水素化アルミニウム等で還元することにより一般式(III)の化合物を得ることができる。

さらに、一般式(III)の化合物中、R<sup>3</sup>が水素原子、mが1およびnが2である化合物は、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Indian J. Chem.) 第17B巻、第72頁、1979年に記載の方法により合成することができる。

本発明化合物は、ラセミ体、ジアステレオ異性体およびそれらに基づく個々の光学異性体が存在するが、本発明はそれらを包含する。ラセミ混合物は所望により、その塩基性を利用して光学活性な酸(例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等)を用いて常法により光学分割することができる。ジアステレオ異性体は、分別結晶などの常法によりエナンチオマーに分割することができる。また、あらかじめ調製した光学活性な化合物(II)、(III)あるいは(IV)を原料として用いることにより、所望する立体配置を有する目的化合物(I)を立体選択的に合成することもできる。

かくして得られる一般式(I)の化合物は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩等の薬理

学的に許容しうる酸付加塩とすることができる。

また、一般式(I)の化合物がカルボキシル基を有する場合にはその塩としてリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、アルミニウム塩などの金属塩、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基との塩、リジン、ヒスチジン、オルニチン、アルギニンなどのアミノ酸との塩、アンモニウム塩などとすることができる。さらに、エステルとすることができる、そのエステルとしてはアルキルエステル(メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、第3級ブチルエステル、ヘキシルエステル、オクチルエステル、ドデシルエステル、オクタデシルエステルなど)、アラルキルエステル(ベンジルエステル、フェネチルエステル、ベンズヒドリルエステル、トリフェニルメチルエステル、p-ニトロベンジルエステル、p-メチルベンジルエステルなど)または生体内で加水分解されうるエステル化合物があげられる。生体内で加水分解されうるエステル化合物を形成するエステル残基とは、生体内で容易に分解して遊離のカルボン酸またはその塩としうるものであって、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ベンジルメチルアミノエチルなどのアミノアルキルエステル、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアルカノイルオキシアルキルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルなどのアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、フタリジル、ジメトキシフタリジルなどのエステル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、N,N-ジエチルカルバモイルメチル、N,N-ジエチルカルバモイルエチルなどのカルバモイルアルキルエステル、メトキシメチル、メトキシエチルなどのアルコキシアルキルエステルまたは5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメチルエステルなどをあげることができる。

さらに、上記カルボキシル基を有する化合物はアミドとすることもでき、そのアミドを形成する場合のアミド形成残基としてはアミノ、メチルアミノ、エチル

アミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのモノまたはジアルキルアミノをあげることができる。

次に本発明化合物の作用・効果を試験例により詳細に説明する。

#### 試験例1：ドーパミン2受容体への親和性

特異的ドーパミン2(D<sub>2</sub>)受容体結合試験をヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Eur. J. Pharmacol.)、第46巻、第377頁、1977年に記載の方法に準じて行った。

9～10週令のウイスターラット線条体よりシナプトソーム画分を分離し、120 mM塩化ナトリウム、5 mM塩化カリウム、2 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 μMパージリン(pargyline)および0.1%アスコルビン酸を含む50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.1)に懸濁して実験に用いた。

次にシナプトソーム懸濁液に数種類の濃度の試験化合物とトリチウム化したスピペロン(終濃度0.2 nM)を加えて、37°Cで20分間反応させた。反応後、反応液をワットマン(Whatman)GF/Bグラスフィルターで吸引濾過し、50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.7)でフィルターを洗った後、フィルターに残った放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合を10<sup>-4</sup> M(±)一スルピリド存在下で決定した。50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)をグラフ的に決定し、阻害定数(Ki値)を求めた。結果を表1に示す。

#### 試験例2：セロトニン1A受容体への親和性

特異的セロトニン1A(5-HT<sub>1A</sub>)受容体結合試験をジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochem.)、第44巻、第1685頁、1985年に記載の方法に準じて行った。

9～10週令のウイスターラット海馬より粗シナプトソーム画分を分離し、1 mM塩化マンガンを含む50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.4)に懸濁して実験に用いた。次にシナプトソーム懸濁液に数種類の濃度の試験化合物とトリチウム化した8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン(8-OH-DPAT:終濃度0.2 nM)を加え、37°Cで12分間反応させた。反応後、反応

液をワットマン(Whatman)GF/Bグラスフィルターで吸引濾過し、50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.7)でフィルターを洗った後、フィルターに残った放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異結合を $10^{-5}$ Mセロトニン(5-HT)存在下で決定した。50%抑制濃度( $IC_{50}$ )をグラフ的に決定し、阻害定数( $K_i$ 値)を求めた。結果を表1に示す。

#### 試験例3：セロトニン2受容体への親和性

特異的セロトニン2(5-HT<sub>2</sub>)受容体結合試験をモレキュラー・ファーマコロジー(Mol. Pharmacol.)、第21巻、第301頁、1981年に記載の方法に準じて行った。

9~10週令のウイスターラット海馬より粗シナプトソーム画分を分離し、50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.7)に懸濁して実験に用いた。次に、シナプトソーム懸濁液に数種類の濃度の試験化合物とトリチウム化したケタンセリン(終濃度0.2 nM)を加え、37°Cで20分間反応させた。反応後、反応液をワットマン(Whatman)GF/Bグラスフィルターで吸引濾過し、50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.7)でフィルターを洗った後、フィルターに残った放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合を $10^{-5}$ Mミアンセリン(Mianserin)存在下で決定した。50%抑制濃度( $IC_{50}$ )をグラフ的に決定し、阻害定数( $K_i$ 値)を求めた。結果を表1に示す。

表1

実施例	受容体結合力 $K_i$ (nM)		
	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>
3	4.8	1.6	250
6	>1000	>1000	6.2
21	7.1	1.2	140
22	1.7	1.4	99

2 9	1. 6	2. 4	NT
3 0	5. 4	5. 6	NT
3 5	3 1	> 1 0 0 0	2. 2
3 7	2. 9	2. 1	NT
3 8	5. 9	2. 4	NT
6 3	7 5	> 1 0 0 0	5. 8
9 3	0. 7 1	4. 1	9 2 0
1 4 8	1. 4	2 0	2 9
1 9 1	7 1	> 1 0 0 0	2. 6

(表中、NTは試験を行っていないことを意味する。)

#### 試験例4：抗アポモルヒネ作用（マウス）

dd系雄性マウスを1群3匹として使用する。試験化合物を投与して60分後に、塩酸アポモルヒネ0.5mg/kgを皮下投与し、直後から20分間の運動量をバリメックス（米国コロンバス社製）を用いて測定する。各群3回の繰り返しを行い、対照群の運動量を50%低下させる用量を、ED<sub>50</sub>値としてグラフ的に求める。

#### 試験例5：カタレプシー惹起作用

雄性ウイスター系ラットを一群10匹とし、カタレプシーはシモン（Simon）らの方法〔ジャーナル・オブ・ファマシー・アンド・ファーマコロジー（Journal of Pharmacy and Pharmacology）、第22巻、第546頁、1970年〕を一部改変して測定する。高さ7cmの位置に取りつけた直径4mmの鉄棒の上にラットの前足を静かにのせ、その状態を30秒以上維持した場合をカタレプシー陽性と判定する。試験化合物を投与後、経時的に9時間後までカタレプシーを測定する。カタレプシーのピーク時間におけるカタレプシー陽性動物数からED<sub>50</sub>値をプロビット法により算出する。

#### 試験例6：急性毒性

雄性ddYマウスを一群10匹として用い、実施例22の化合物300mg/kgを腹腔内投与したところ、投与後5日間まで死亡例は認められなかった。

本発明の化合物は上記の試験例より明らかのように、高いD<sub>2</sub>受容体に対する親和性のみならず、5-HT<sub>1A</sub>受容体および（または）5-HT<sub>2</sub>受容体に対しても高い親和性を有することから、精神分裂病患者の陽性症状の改善だけでなく、陰性症状の改善にも極めて有用である。また、錐体外路系副作用を知る上での指標となるラットにおけるカタレプシー惹起作用が非常に弱いことから、錐体外路症状等の副作用も極めて弱い抗精神病治療薬として有用である。

さらに、これらの特性により、本発明の化合物は、抑鬱症、不安症の治療薬；あるいはジスキネジア、老齢期ないし脳血管傷害時およびアルコール依存症に伴う興奮、攻撃性等の異常行動、情緒傷害等の治療薬；また、胃、十二指腸潰瘍等の精神身体疾患、あるいは嘔吐の抑制剤等の医薬；あるいはストレスや感情の緊張等に由来する下痢および消化器系不定愁訴の治療薬として有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、通常、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤などと混合して錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、点滴用剤などの形態で患者に安全に投与されうる。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わりうるが、通常成人1日当たり0.01～1.0mg/kgである。

次に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 参考例 1

(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド40gを500m1のジメチルホルムアミドに溶解し、室温で炭酸ジ第3級ブチルをジメチルホルムアミド100m1に溶解した混合物を滴下した。滴下後、さらに2時間攪拌を続けた後、反応溶液を減圧濃縮した。この残渣に水を加え、200m1の酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル溶液を食塩水、さらに水で2回ずつ洗い、続いて無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥させた後、減圧濃縮して白色結晶62gを得た。これを酢酸エチルから再結晶して、(3S)-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド56gを得た。融点140~142°C

$[\alpha]_D = -23^\circ$  (c=1, メタノール)

### 参考例 2

参考例1と同様にして、(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、(3R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド20gを用いると(3R)-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド25gが白色結晶として得られた。融点140~142°C

$[\alpha]_D = +23^\circ$  (c=1, メタノール)

### 参考例 3

(3S)-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド51.8gをテトラヒドロフラン250m1に溶解し、氷冷した1Mボラン-テトラヒドロフランコンプレックス500m1中に滴下した。滴下後、混合溶液を4時間攪拌還流した。氷冷した後、発熱に注意しながら、水酸化ナトリウム24gを水300m1とメタノール300m1に溶解した溶液を少しづつ加えた。この混合物を40°Cに加熱し、さらに3時間攪拌した。反応溶液を250m1程度になるまで減圧濃縮した。250m1のエーテルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥、減圧濃縮して、(3S)

-3-アミノメチル-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン4.6gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.50 (9H, s), 2.4-3.2 (6H, m), 4.9-4.1 (3H, m), 7.10 (4H, s)

#### 参考例4

参考例3と同様にして、(3S)-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、(3R)-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド2.5gを用いて、(3R)-3-アミノメチル-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン1.9gを得る。

#### 参考例5

参考例1と同様にして、(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、(1S)-イソインドリン-1-カルボン酸アミドを用いて、(1S)-2-第3級ブトキシカルボニルイソインドリン-1-カルボン酸アミドを得る。

#### 参考例6

参考例3と同様にして、(3S)-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、(1S)-2-第3級ブトキシカルボニルイソインドリン-1-カルボン酸アミドを用いれ、(1S)-3-アミノメチル-2-第3級ブトキシカルボニルイソインドリンを得る。

#### 参考例7

参考例1と同様にして、(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、(2S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-カルボン酸アミドを用いて、(2S)-3-第3級ブトキシカルボニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-カルボン酸アミドを得る。

#### 参考例8

参考例 3 と同様にして、(3S)-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、(3S)-3-第3級ブトキシカルボニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-2-カルボン酸アミドを用いて、(2S)-2-アミノメチル-3-第3級ブトキシカルボニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得る。

#### 参考例 9

(S)-4-メトキシ-N-メトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステル 1 g を酢酸 4. 5 mL、硫酸 1. 5 mL の混合溶液に溶解し、パラホルムアルデヒド 0. 12 g を加えて一夜攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出して抽出液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧濃縮し無定形粉末として (3S)-7-メトキシ-2-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル 0. 61 g を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3. 53 (3H, s), 3. 82 (6H, s)

#### 参考例 10

(3S)-7-メトキシ-2-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル 7. 6 g を臭化水素飽和酢酸溶液 4.0 mL に溶解し、一夜放置した。反応混合物にジイソプロピルエーテル 8.0 mL を加えて攪拌した。静置後、上澄みを除き、残渣に 5% 炭酸カリウム水溶液を加え、アルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、油状物として (3S)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル 5. 0 g を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3. 56-4. 15 (3H, m), 3. 72 (6H, s)

#### 参考例 11

(3S)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル 4. 9 g をアンモニア水 2.00 mL に加え、一夜攪拌

した。反応溶液にクロロホルムで抽出する。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。クロロホルム溶液を減圧濃縮し、白色結晶として(3S)-7-メトキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド1. 5 gを得た。融点160~162°C

#### 参考例12

(3S)-7-メトキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド1. 3 gをジメチルホルムアミド10m1、トルエン10m1に加え、炭酸カリウム2. 2 gを加えた後、n-ブチルプロミド1. 0 m1を加えた。反応混合物を50°Cに加温しながら24時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、油状物として(3S)-2-ブチル-7-メトキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド1. 4 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 93 (3H, t), 2. 53 (2H, t), 2. 95 (2H, d), 3. 40 (1H, dd), 3. 80 (3H, s)

#### 参考例13

(3S)-2-ブチル-7-メトキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド1. 1 gをテトラヒドロフラン15m1に溶解し、水素化リチウムアルミニウム0. 32 gを加え、50°Cで4時間攪拌した。反応液に水1m1、テトラヒドロフラン4m1の混合液を加え、室温で10分間攪拌しさらに、2規定の水酸化ナトリウム水溶液5m1を加えた。反応混合物を静置し上澄みを分取した。残渣をテトラヒドロフランで洗浄し、分取した洗浄液を集めて減圧濃縮した。濃縮残渣にエーテルを加え、少量の水で洗浄する。無水炭酸カリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、油状物として(3S)-3-アミノメチル-2-ブチル-7-メトキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0. 98 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 93 (3H, t), 3. 79 (3H, s)

#### 参考例14

参考例 9 と同様にして (S) - 4 - メトキシ - N - メトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルの代わりに、4 - クロロ - N - メトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステル 5.7 g を用いて、7 - クロロ - 2 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル 2.1 g を油状物として得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.56 (3H, s), 3.71 (3H, s)

#### 参考例 15

7 - クロロ - 2 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル 2.1 g を臭化水素飽和酢酸溶液 100 mL に溶解し、一夜放置した。反応混合物にジイソプロピルエーテル 100 mL を加え攪拌した。静置後、上澄を除き残渣にさらにジイソプロピルエーテル 100 mL を加え、上澄を除いた。残渣にさらにジイソプロピルエーテル 100 mL を加え析出した結晶を濾取することにより白色結晶として 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル臭化水素酸塩 1.4 g を得た。融点 326°C (分解)

#### 参考例 16

参考例 11 と同様にして、(3S) - 7 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに、7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンカルボン酸メチルエステル臭化水素酸塩 4 g を用いて、7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸アミド 2.2 g を白色結晶として得た。融点 182°C (酢酸エチルにより再結晶)

#### 参考例 17

参考例 12 と同様にして、(3S) - 7 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸アミドの代わりに、7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸アミド 5.3 g を用いて、2 - プチル - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸アミド 4.0 g を白色結晶として得た。融点 142 ~ 143°C

#### 参考例 18

参考例1 3と同様にして、(3S)-2-ブチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミドの代わりに、2-ブチル-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸アミド4.0 gを用いて、3-アミノメチル-2-ブチル-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン3.6 gを油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (3H, t), 3.64 (1H, d), 3.84 (1H, d)

### 実施例1

2-メトキシ-5-メチルチオ安息香酸6.3 gをジメチルホルムアミド70mL、トリエチルアミン9.8mLに溶解し、-20°C冷却した。クロロ炭酸イソブチル4.33mLを滴下し、0°Cまで戻し、再び-20°Cに冷却した。さらに、(3S)-3-アミノメチル-2-第3級プロトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン10 gをテトラヒドロフラン80mLに溶解した溶液を滴下した。ゆっくりと室温に戻し、生じた沈殿を濾過して除いた。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）により油状物の(3S)-N-((2-第3級プロトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド7.6 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.37 (9H, s), 2.41 (3H, s), 3.60-5.00 (7H, m), 3.87 (3H, s), 6.70-8.20 (8H, m)

この油状物をジオキサンに溶解し、塩酸-ジオキサン溶液で処理することにより生じた白色結晶を濾取して、(3S)-N-((1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド塩酸塩5.8 gを白色結晶として得た。融点256~258°C

### 実施例2

実施例1と同様にして、(3S)-3-アミノメチル-2-第3級プロトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに(3R)-3-アミノメチル-2-第3級プロトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロイソキノリン 15. 8 g を用い、油状物の (3R) -N- ((2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド 21 g を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1. 37 (9H, s), 2. 41 (3H, s), 2. 60-5. 00 (7H, m), 3. 87 (3H, s), 6. 70-8. 20 (8H, m)

この油状物をジオキサンに溶解し、塩酸-ジオキサン溶液で処理することにより生じた白色結晶を濾取して、(3R) -N- ((1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド塩酸塩 12 g を白色結晶として得た。融点 256~258°C

### 実施例 3

(3S) -N- ((1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド塩酸塩 1. 14 g、炭酸水素ナトリウム 0. 75 g、ジメチルホルムアミド 15 ml の混合物を、60°C で加熱攪拌した。これに n-ブチルプロミド 0. 34 ml を加え 12 時間加熱攪拌を続けた。室温に戻し、20 ml の水を加え、酢酸エチル 50 ml で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム) により、(3S) -N- ((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド 0. 4 g を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 70-1. 60 (7H, m), 2. 44 (3H, s), 2. 60-3. 80 (9H, m), 3. 86 (3H, s), 7. 00-7. 20 (5H, m), 7. 38 (1H, dd), 7. 62 (1H, d), 8. 28 (1H, br)

対応するフマル酸塩、融点 99~102°C

### 実施例 4

実施例 3において、n-ブチルプロミドの代わりに n-ヘキシルプロミド 0. 45 ml を用いて、(3S) -N- ((2-ヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -2-メトキシ-5-メチルチオベン

ズアミド0.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.60-1.60 (11H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-3.80 (9H, m), 3.85 (3H, s), 7.00-7.20 (5H, m), 7.38 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 8.28 (1H, br)

#### 実施例5

実施例3において、n-ブチルプロミドの代わりにn-ノニルプロミド0.60m1を用いて、(3S)-2-メトキシ-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド0.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.80-1.30 (17H, m), 2.45 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.00-7.20 (5H, m), 7.41 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 8.33 (1H, br)

#### 実施例6

実施例3において、n-ブチルプロミドの代わりにベンジルプロミド0.37m1を用いて、(3S)-N-((2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド0.6gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.45 (3H, s), 3.20-3.80 (9H, m), 3.83 (3H, s), 6.80-7.40 (11H, m), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, br)

#### 実施例7

実施例3において、n-ブチルプロミドの代わりに2-フェニルエチルプロミド0.43m1を用いて、(3S)-2-メトキシ-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド0.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.44 (3H, s), 2.60-3.80 (11H, m), 3.82 (3H, s), 7.00-7.20 (10H, m), 7.30 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 8.28 (1H, br)

## 実施例 8

2-メトキシ-5-メチルチオ安息香酸0.52gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却しクロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3S)-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド1.0gが得られた。これを酢酸エチル中で塩酸塩とし、無定型結晶として、(3S)-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド塩酸塩0.2gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) 1.43 (3H, t, J=8Hz), 2.46 (3H, s), 3.03-3.60 (4H, m), 3.67-4.18 (3H, m), 3.91 (3H, s), 4.26-4.59 (2H, m), 6.96-7.63 (7H, m)

## 実施例 9

2-メトキシ-5-メチルチオ安息香酸0.52gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却しクロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3R)-3-アミノメチル-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3R)-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド0.8gが得られ

た。これを酢酸エチル中で塩酸塩とし無定型結晶として、(3R)-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド塩酸塩0.2gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) 1.43(3H, t, J=8Hz), 2.46(3H, s), 3.03-3.60(4H, m), 3.67-4.18(3H, m), 3.91(3H, s), 4.26-4.59(2H, m), 6.96-7.63(7H, m)

#### 実施例10

2,5-ジメトキシ安息香酸0.72gとトリエチルアミン0.73mlをジメチルホルムアミド7mlとテトラヒドロフラン7mlの混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34mlを滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4ml溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エーテルより再結晶して(3S)-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,5-ジメトキシベンズアミド0.25gが得られた。融点85~86°C、[α]<sub>D</sub>=-12°(c=1、ジメチルホルムアミド)。

#### 実施例11

5-メチルスルホニル-2-メトキシ安息香酸0.91gとトリエチルアミン0.73mlをジメチルホルムアミド7mlとテトラヒドロフラン7mlの混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34mlを滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4ml溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製

し、酢酸エチルにより再結晶して(3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メタンスルホニル-2-メトキシベンズアミド0.5gが得られた。融点126~127°C、 $[\alpha]_D = -9^\circ$  ( $c = 1$ 、ジメチルホルムアミド)

### 実施例12

2, 2-ジメチル-5-スルファモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸0.7gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジイソプロピルエーテルより再結晶し、無定型結晶として、(3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 2-ジメチル-5-スルファモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド1.1gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1. 22 (3H, t, J=7Hz), 1. 58 (3H, s), 1. 60 (3H, s), 2. 57-2. 98 (3H, m), 3. 12 (2H, s), 3. 22-3. 49 (1H, s), 3. 54-3. 79 (3H, m), 3. 80-4. 20 (2H, m), 4. 95-5. 37 (2H, br), 6. 98-7. 28 (4H, m), 7. 81 (1H, d, J=2), 8. 12-8. 33 (1H, m), 8. 54 (1H, d, J=2)

### 実施例13

2, 2-ジメチル-5-スルファモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸0.7gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3R)-3

-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0.  
50 gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間  
搅拌した。さらに2時間搅拌後、反応液を減压濃縮し、得られた残渣を酢酸エチ  
ルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗净、乾燥後、減压濃縮した。得られた残  
渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジイソプロピルエーテルより再結  
晶し、無定型結晶として、(3R)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 2-ジメチル-5-スルフ  
アモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0. 9gが得ら  
れた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1. 22 (3H, t, J=7Hz), 1. 58  
(3H, s), 1. 60 (3H, s), 2. 57-2. 98 (3H, m), 3.  
12 (2H, s), 3. 22-3. 49 (1H, s), 3. 54-3. 79 (3  
H, m), 3. 80-4. 20 (2H, m), 4. 95-5. 37 (2H, br  
) , 6. 98-7. 28 (4H, m), 7. 81 (1H, d, J=2), 8. 1  
2-8. 33 (1H, m), 8. 54 (1H, d, J=2)

#### 実施例14

2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸0. 61gとトリエチルアミン0  
. 73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に  
加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0. 34m1を滴下した。同温  
にて20分間搅拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3,  
4-テトラヒドロイソキノリン0. 50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶  
液を同温で滴下し、同温で30分間搅拌した。さらに2時間搅拌後、反応液を減  
压濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗净、  
乾燥後、減压濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し  
、酢酸エチルより再結晶して(3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-スルファ  
モイルベンズアミドが0. 8gが得られた。融点167~168°C(分解)、  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-10° (c=1、ジメチルホルムアミド)

#### 実施例15

WO 93/10089

O 93/10089  
 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸0.61gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3R)-3-アミノメチル-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルより再結晶して(3R)-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミドが0.8gが得られた。融点167~168°C(分解)、 $\alpha_D^{25} = +9^\circ$  (c=1、ジメチルホルムアミド)

実施例 1 6

2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸0.7gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物として(3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0.6gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1. 20 (3H, t, J=7 Hz), 1. 54 (6H, s), 2. 48 (3H, s), 2. 56-2. 92 (3H, m), 3. 02 (2H, s), 3. 07-3. 40 (1H, m), 3. 43-3. 72 (3H, m), 3. 75-4. 12 (2H, m), 6. 91-7. 33 (5H, m)

, 7. 85 (1H, d, J=2 Hz), 7. 92-8. 24 (1H, m)

### 実施例 17

2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸 0. 7 g とトリエチルアミン 0. 73 mL をジメチルホルムアミド 7 mL とテトラヒドロフラン 7 mL の混液に加え、-15°C に冷却し、クロロ炭酸イソブチル 0. 34 mL を滴下した。同温にて 20 分間攪拌後、(3R)-3-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 0. 50 g を含んだテトラヒドロフラン 4 mL 溶液を同温で滴下し、同温で 30 分間攪拌した。さらに 2 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物として (3R)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル)-2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド 0. 5 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1. 20 (3H, t, J=7 Hz), 1. 54 (6H, s), 2. 48 (3H, s), 2. 56-2. 92 (3H, m), 3. 02 (2H, s), 3. 07-3. 40 (1H, m), 3. 43-3. 72 (3H, m), 3. 75-4. 12 (2H, m), 6. 91-7. 33 (5H, m), 7. 85 (1H, d, J=2), 7. 92-8. 24 (1H, m)

### 実施例 18

5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノ安息香酸 0. 57 g とトリエチルアミン 0. 73 mL をジメチルホルムアミド 7 mL とテトラヒドロフラン 7 mL の混液に加え、-15°C に冷却し、クロロ炭酸イソブチル 0. 34 mL を滴下した。同温にて 20 分間攪拌後、(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 0. 50 g を含んだテトラヒドロフラン 4 mL 溶液を同温で滴下し、同温で 30 分間攪拌した。さらに 2 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3S)-5-クロロ-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テ

トラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドが得られた。これを塩酸塩とし、酢酸エチルより結晶化して(3S)-5-クロロ-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド塩酸塩0.2gが得られた。融点177~182°C

## 実施例 19

5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノ安息香酸0.57gとトリエチルアミン0.73m1をジメチルホルムアミド7m1とテトラヒドロフラン7m1の混液に加え、-15°Cに冷却し、クロロ炭酸イソブチル0.34m1を滴下した。同温にて20分間攪拌後、(3R)-3-アミノメチル-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.50gを含んだテトラヒドロフラン4m1溶液を同温で滴下し、同温で30分間攪拌した。さらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水で洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3R)-5-クロロ-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドが得られた。これを塩酸塩とし、酢酸エチルより結晶化して(3R)-5-クロロ-N-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド塩酸塩0.14gが得られた。融点177~182°C。

## 実施例 20

5-メチルチオ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸6.3gをジメチルホルムアミド6.3m1、トリエチルアミン8.8m1に溶解し、-20°Cに冷却した。クロロ炭酸イソブチル4.1m1を滴下し、一旦0°Cまで戻し、再び-20°Cに冷却した。さらに、(3S)-3-アミノメチル-2-第3級ブキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン9.4gをテトラヒドロフラン9.4m1に溶解したものを滴下した。ゆっくりと室温に戻し、生じた沈澱を濾去した。濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して、14.8gの油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン：メタノール=20:1）により精製し、13.3gの油状物を得た。この油状物をジオキサンに溶解し、塩酸で処理した後、エタノールから結晶化して、(3S)-N-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサ

ミド塩酸塩 4. 8 g を白色結晶として得た。融点 237~240°C

### 実施例 2 1

(3S)-N-((1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド塩酸塩 0. 5 g、炭酸カリウム 0. 5 g、ジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を、60°Cに加熱攪拌する。これにn-ブチルプロミド 0. 15 ml を加え、12時間加熱攪拌を続ける。室温に戻し、20 ml の水を加え、酢酸エチル 5 ml で抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）により、(3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド 0. 15 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8. 0 (1H), 7. 87 (1H, d), 7. 27 (1H, d), 7. 15-7. 0 (5H, m), 4. 69 (2H, t), 4. 0-2. 5 (11H, m), 2. 47 (3H, s), 1. 6-1. 3 (4H, m), 0. 92 (3H, t)

### 実施例 2 2

実施例 2 1において、n-ブチルプロミドに代えてn-プロピルプロミド 0. 13 ml を用いることにより、(3S)-5-メチルチオ-N-((2-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド 0. 16 gを得た。融点 88~89°C

### 実施例 2 3

実施例 2 1において、n-ブチルプロミドに代えてn-ペンチルプロミド 0. 17 ml を用いることにより、(3S)-5-メチルチオ-N-((2-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド 0. 10 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8. 0 (1H), 7. 86 (1H, d), 7. 28 (1H, d), 7. 1 (5H, m), 4. 68 (2H, t), 4. 0-2.

5 (11H, m), 2.46 (3H, s), 1.6-0.8 (9H, m)

#### 実施例24

実施例21において、n-ブチルプロミドに代えてn-ヘキシリプロミド0.27m1を用いることにより、(3S)-N-((2-ヘキシリ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0.12gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.0 (1H), 7.86 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.15-7.0 (4H, m), 4.70 (2H, t), 4.0-2.5 (11H, m), 2.47 (3H, s), 1.6-1.5 (2H, m), 1.4-1.2 (6H, m), 0.86 (3H, t)

#### 実施例25

実施例21において、n-ブチルプロミドに代えてn-ノニルプロミド0.27m1を用いることにより、(3S)-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0.42gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.0 (1H), 7.87 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.08 (5H, m), 4.68 (2H, t), 4.0-2.5 (11H, m), 2.46 (3H, s), 1.6-0.8 (17H, m)

#### 実施例26

実施例21において、n-ブチルプロミドに代えてベンジルプロミド0.17m1を用いることにより、(3S)-N-((2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0.3gを得た。融点142~143°C

#### 実施例27

実施例21において、n-ブチルプロミドに代えて2-フェニルエチルプロミド0.19m1を用いることにより、(3S)-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0.15g

を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8. 0 (1H), 7. 84 (1H, d), 7. 3 - 7. 0 (10H, m), 4. 64 (2H, t), 4. 0 - 2. 8 (11H, m), 2. 46 (3H, s)

### 実施例28

実施例20において、(3S)-3-アミノメチル-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンに代えて、(3R)-3-アミノメチル-2-第3級ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用いることにより、同様にして(3R)-N-((1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド塩酸塩4. 0 gを得た。融点236~239°C

### 実施例29

実施例16において、2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸と(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを反応させる代わりに5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸0. 5 gと(3S)-3-アミノメチル-2-ブチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0. 6 gを反応させることにより、油状物として(3S)-N-((2-ブチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキシイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0. 2 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 93 (3H, t), 2. 48 (3H, s), 2. 60 (2H, t), 3. 78 (3H, s), 4. 69 (2H, t), 6. 57 (1H, d), 6. 68 (1H, dd), 6. 99 (1H, d), 7. 25 (1H, d), 7. 85 (1H, d), 7. 98 (1H, br. s)

### 実施例30

実施例16において、2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸と(3S)-3-アミノメチル-2-エチル-1

, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを反応させる代わりに、5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸0.5gを3-アミノメル-2-ブチル-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0.6gを反応させることにより、油状物としてN-((2-ブチル-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド0.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t), 2.47 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.70 (1H, d), 3.94 (1H, d), 4.69 (2H, t), 6.90-7.18 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.96 (1H, br. s)

以下、同様にして次の化合物が合成される。

(31) (3R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.0 (1H), 7.87 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.15-7.0 (5H, m), 4.69 (2H, t), 4.0-2.5 (11H, m), 2.47 (3H, s), 1.6-1.3 (4H, m), 0.92 (3H, t)

(32) (3R)-N-((2-ヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.0 (1H), 7.27 (1H, d), 7.15-7.0 (4H, m), 4.70 (2H, t), 4.0-2.5 (11H, m), 2.47 (3H, s), 1.6-1.5 (2H, m), 1.4-1.2 (6H, m), 0.86 (3H, t)

(33) (3R)-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.0 (1H), 7.86 (1H, d), 7.

2.2 (1H, d), 7.08 (5H, m), 4.68 (2H, t), 4.0-2.5 (11H, m), 2.46 (3H, s), 1.6-0.8 (17H, m)

(34) (3R)-N-((2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド、融点143~144°C

(35) (3R)-5-メチルチオ-N-((2-フェニルエチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 8.0 (1H), 7.84 (1H, d), 7.3-7.0 (10H, m), 4.64 (2H, t), 4.0-2.8 (11H, m), 2.46 (3H, s)

(36) (3S)-5-アセチル-N-((2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0.90 (3H, t), 1.1-1.7 (4H, m), 2.5-3.0 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.88 (2H, dd), 4.00 (3H, s), 6.8-7.3 (5H, m), 8.10 (1H, dd), 8.28 (1H, br. s), 8.75 (1H, d)

(37) (3S)-N-((2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-エチル-2-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0.90 (3H, t), 1.24 (3H, t), 1.2-1.7 (4H, m), 2.4-3.1 (4H, m), 3.20 (1H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.88 (2H, dd), 3.92 (3H, s), 6.86 (1H, d), 6.9-7.3 (5H, m), 8.00 (1H, d), 8.34 (1H, br. s)

(38) (3S)-N-((2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0.90 (3H, t), 1.1-1.7 (4H, m), 2.4-3.1 (4H, m), 3.20 (1H, m), 3.4-3.7

(2H, m), 3. 88 (2H, dd), 3. 94 (3H, s), 6. 88 (1H, d), 6. 9-7. 3 (4H, m), 7. 36 (1H, dd), 8. 14 (1H, d), 8. 30 (1H, br. s)

(39) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド、融点117~118°C

(40) (3S)-5-アミノ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 4-3. 1 (4H, m), 3. 16 (1H, m), 3. 4-3. 7 (4H, m), 3. 80 (3H, s), 3. 84 (2H, dd), 6. 72 (2H, s), 6. 8-7. 2 (4H, m), 7. 52 (1H, d), 8. 44 (1H, br. s)

(41) (3S)-5-アセチルアミノ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 98 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 14 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 6. 91 (1H, d), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 91 (1H, d), 8. 17 (1H, dd), 8. 24 (1H, br. s), 8. 46 (1H, br. s)

(42) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-ジメチルアミノ-2-メトキシベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 86 (3H, t), 1. 1-1. 8 (4H, m), 2. 4-3. 1 (4H, m), 2. 92 (6H, s), 3. 2-3. 6 (1H, m), 3. 6-4. 2 (4H, m), 3. 96 (3H, s), 6. 88 (2H, s), 6. 9-7. 3 (4H, m), 7. 58 (1H, d), 8. 72 (1H, br. s)

(43) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-イソプロピルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0. 92 (3H, t), 1. 24 (6H, d), 1. 3-1. 8 (4H, m), 2. 5-2. 9 (4H, m), 2. 9-3. 2 (4H, m), 3. 3-4. 2 (4H, m), 4. 68 (2H, t), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 32 (1H, br. s), 7. 8-8. 1 (2H, m)

(44) (3S, 2S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 2-1. 8 (4H, m), 1. 52 (3H, d), 2. 47 (3H, s), 2. 4-2. 9 (11H, m), 5. 03 (1H, m), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 21 (1H, d), 7. 84 (1H, d), 8. 00 (1H, br. s)

(45) (3S, 2R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 2-1. 8 (4H, m), 1. 52 (3H, d), 2. 47 (3H, s), 2. 4-2. 9 (11H, m), 5. 03 (1H, m), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 21 (1H, d), 7. 84 (1H, d), 8. 00 (1H, br. s)

(46) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-4-メチル-6-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド、融点133~135°C

(47) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0. 91 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 4-4. 1 (11H, m), 2. 91 (3H, s), 4. 34 (2H), 6. 65 (1H, d), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 43 (1H, d), 8. 10 (1H, br. s)

(48) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 91 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 4-4. 4 (14H, m), 6. 60 (1H, d), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 42 (1H, d), 8. 16 (1H, br. s)

(49) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-4-メチル-6-メチルチオ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 48 (3H, s), 2. 4-4. 1 (11H, m), 2. 90 (3H, m), 4. 34 (2H), 6. 67 (1H, d), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 41 (1H, d), 8. 12 (1H, br. s)

(50) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-6-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 4-4. 1 (11H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 80 (3H, s), 4. 32 (2H), 6. 33 (1H, d), 6. 9-7. 2 (5H, m), 8. 23 (1H, br. s)

(51) (3R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0. 86 (3H, t), 1. 38 (4H, m), 2. 44 (3H, s), 2. 60-3. 80 (9H, m), 3. 86 (3H, s), 7. 00-7. 20 (5H, m), 7. 38 (1H, dd), 7. 62 (1H, d), 8. 28 (1H, br. s)

(52) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(53) (3R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(54) (3R)-N-((2-ヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0. 82 (3H, t), 1. 00-1. 60 (8H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 60-3. 80 (9H, m), 3. 85 (3H, s), 7. 00-7. 20 (5H, m), 7. 38 (1H, dd), 7. 64 (1H, d), 8. 28 (1H, br. s)

(55) (3S)-N-((2-ヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(56) (3R)-N-((2-ヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(57) (3R)-2-メトキシ-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0. 82 (3H, t), 1. 00-1. 60 (14H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 60-3. 80 (9H, m), 3. 83 (3H, s), 7. 00-7. 20 (5H, m), 7. 41 (1H, dd), 7. 67 (1H, d), 8. 33 (1H, br. s)

(58) (3S)-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(59) (3R)-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(60) (3R)-N-((2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メチルチオベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC<sub>13</sub>) 2. 44 (3H, s), 2. 60-3. 80 (11H, m), 3. 82 (3H, s), 7. 00-7. 20 (10H, s), 7. 33 (1H, dd), 7. 60 (1H, d), 8. 28 (1H, br. s)

(61) (3S)-N-((2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(62) (3R)-N-((2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(63) (3R)-2-メトキシ-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2. 45 (3H, s), 2. 60-3. 80 (9H, m), 3. 83 (3H, s), 6. 80-7. 40 (11H, m), 8. 10 (1H, d), 8. 40 (1H, br. s)

(64) (3S)-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(65) (3R)-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(66) (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC<sub>13</sub>) 1. 18 (3H, t), 2. 45 (3H, s), 2. 66 (2H, q), 4. 68 (2H, t), 7. 84 (1H, d), 7. 97 (1H, br. s)

(67) (3R)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-

## 7-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1. 18 (3H, t), 2. 45 (3H, s), 2. 66 (2H, q), 4. 68 (2H, t), 7. 84 (1H, d), 7. 97 (1H, b r. s)

(68) (3R)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 5-ジメトキシベンズアミド

(69) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 5-ジメトキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 1-1. 7 (4H, m), 2. 4-3. 7 (8H, m), 3. 82 (3H, s), 3. 89 (4H, s) 6. 8-7. 2 (6H, m), 7. 75 (1H, d), 8. 4 (1H, b r. s)

(70) (3R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 5-ジメトキシベンズアミド

(71) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メトキシ-5-メタンスルホニルベンズアミド

(72) (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(73) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド、融点105~107°C

(74) (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-スルファモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(75) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-スルファモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(76) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 2-ジメチル-5-スルファモイル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

(77) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-2, 2-ジメチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC<sub>13</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 2-1. 7 (4H, m), 1. 52 (6H, s), 2. 46 (3H, s), 2. 4-2. 9 (4H, m), 3. 02 (2H, s), 3. 20 (1H, m), 3. 55 (2H, t), 3. 86 (2H, dd), 6. 9-7. 2 (4H, m), 7. 20 (1H, d), 7. 86 (1H, d), 8. 04 (1H, br. s)

(78) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド

(79) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ

- リン-3-イル) メチル) -5-メチルチオベンズアミド
- (80) (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-メチルチオベンズアミド
- (81) (3S)-N-((2-ヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-メチルチオベンズアミド
- (82) (3S)-5-メチルチオ-N-((2-ノニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- (83) (3S)-N-((2-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-メチルチオベンズアミド
- (84) (3S)-5-メチルチオ-N-((2-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- (85) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-エチルチオベンズアミド
- (86) (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-エチルチオベンズアミド
- (87) (3R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-エチルチオベンズアミド
- (88) (3R)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-エチルチオベンズアミド
- (89) (3S)-5-ベンジルチオ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- (90) (3S)-5-ベンジルチオ-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- (91) (3R)-5-ベンジルチオ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- (92) (3R)-5-ベンジルチオ-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) ベンズアミド
- (93) (3S)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) -5-エチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-

## 7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0. 90 (3H, t), 1. 22 (3H, t)  
 , 1. 3-1. 8 (4H, m), 2. 60 (2H, t), 2. 86 (2H, q)  
 , 3. 0-3. 4 (3H, m), 3. 4-3. 7 (2H, m), 3. 83 (2H  
 , dd), 4. 69 (2H, t), 6. 9-7. 3 (5H, m), 7. 7-8.  
 1 (2H, m)

(94) (3S)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
 リン-3-イル)メチル)-5-エチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
 7-カルボキサミド

(95) (3R)-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
 リン-3-イル)メチル)-5-エチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
 7-カルボキサミド

(96) (3R)-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ  
 リン-3-イル)メチル)-5-エチルチオ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
 7-カルボキサミド

(97) (3S)-5-ベンジルチオ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テ  
 トライソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
 7-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC1<sub>3</sub>) 0. 92 (3H, t), 1. 1-1. 9 (4H  
 , m), 2. 5-2. 9 (4H, m), 3. 0-3. 4 (3H, m), 3. 4-  
 3. 6 (2H, m), 3. 82 (2H, d), 4. 04 (2H, s), 4. 64  
 (2H, t), 6. 9-7. 3 (5H, m), 7. 24 (5H, s), 7. 9 (1H,  
 br. s), 8. 00 (1H, d)

(98) (3S)-5-ベンジルチオ-N-((2-エチル-1, 2, 3, 4-テ  
 トライソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
 7-カルボキサミド

(99) (3R)-5-ベンジルチオ-N-((2-ブチル-1, 2, 3, 4-テ  
 トライソキノリン-3-イル)メチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-  
 7-カルボキサミド